

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/024663 A1

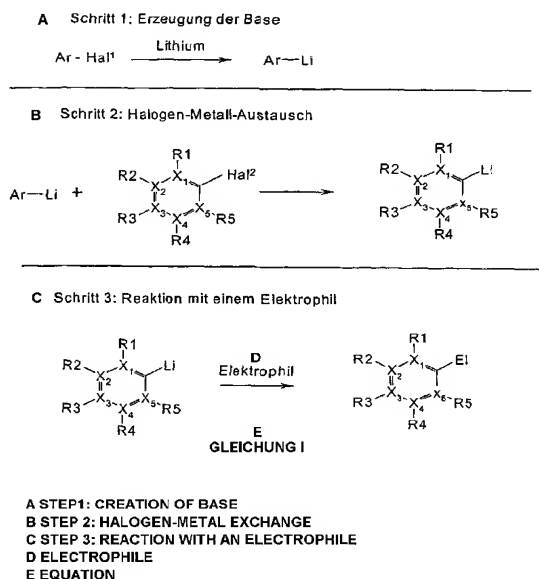
- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 49/697, 63/64, 51/08, 45/00, 29/40, 33/46, C07F 1/02
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009251
- (22) Internationales Anmeldedatum:
21. August 2003 (21.08.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 40 261.2 31. August 2002 (31.08.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): CLARIANT GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50,
65929 Frankfurt am Main (DE).

- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEUDT, Andreas [DE/DE]; Raunheimer Strasse 6, 65439 Flörsheim-Weilbach (DE). LEHNEMANN, Bernd [DE/DE]; Kriegkstrasse 54, 60326 Frankfurt am Main (DE). ERBES, Michael [DE/DE]; Erfurter Weg 38, 65931 Frankfurt am Main (DE). FORSTINGER, Klaus [DE/DE]; Herneigenweg 6, 64832 Babenhausen (DE).
- (74) Anwalt: HÜTTER, Klaus; Clariant Service GmbH, Patente, Marken, Lizenzen, Am Unisys-Park 1, 65843 Sulzbach (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): BR, CA, CN, IN, JP, KR, NO, RU, SG, US.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE ORGANOMETALLIC PRODUCTION OF ORGANIC INTERMEDIATE PRODUCTS BY HALOGEN-METAL EXCHANGE REACTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR METALLOORGANISCHEN HERSTELLUNG ORGANISCHER ZWISCHENPRODUKTE ÜBER HALOGEN-METALL-AUSTAUSCHREAKTIONEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing aryllithium compounds and to their reaction with suitable electrophiles to obtain compounds of formula (V), by reacting halogen aromatics (I) with lithium metal to obtain an aromatic lithium compound (II), which, as a lithiation agent, reacts with aromatic halogen compounds (III) in a halogen-metal exchange reaction to form the corresponding lithium aromatics (IV). Said aromatics can be reacted in an additional step with a corresponding electrophile to form the desired product (V). Said method is illustrated by equation (I), in which Ar represents phenyl, pyridyl or naphthyl, which are optionally substituted with a radical from the group consisting of methyl, primary, secondary or tertiary alkyl, cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, dialkylamino, alkylthio, fluoro, bromo; Hal¹ = fluorine, chlorine, bromine or iodine, Hal² = chlorine, bromine or iodine; the groups X₁₋₅ independently of one another represent either carbon, or the group X_iR_i (i = 1-5) represents nitrogen, or two respective adjacent groups X_iR_i, linked by a formal double bond, together represent O (furan), S (thiophene), NRH or NR_i (pyrroles). The groups R₁₋₅ represent substituents from the group containing hydrogen, methyl, primary, secondary or tertiary, cyclic or acyclic alkyl groups with 2 to 12 C atoms, in which optionally one or more hydrogen atoms are replaced by fluorine

or chlorine, e.g. CF₃, substituted cyclic or acyclic alkyl groups, alkoxy, dialkylamino, alkylamino, arylamino, diarylamino, phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, alkylthio, arylthio, diarylphosphino, dialkylphosphino, alkylarylphosphino, dialkyl-, arylalkyl- or diarylamino carbonyl, monoalkyl- or monoarylamino carbonyl, CO₂-, alkyl- or aryloxy carbonyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, fluorine or chlorine, nitro, cyano, aryl- or alkylsulphone, aryl- or alkylsulphonyl, or two respective groups R₁₋₅ together can represent an aromatic, heteroaromatic or aliphatic fused ring.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/024663 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von Aryllithiumverbindungen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formel (V) durch Umsetzung von Halogenaromaten (I) mit Lithiummetall zu einer aromatischen Lithiumverbindung (II), die als Lithiierungsreagenz mit aromatischen Halogenverbindungen (III) unter Halogen-Metall-Austauschreaktion zu den entsprechenden Lithiumaromaten (IV) reagiert, wobei diese in einem weiteren Schritt mit einem entsprechenden Elektrophil unter Bildung des gewünschten Produkts (V) zur Reaktion gebracht werden können, (Gleichung I), worin Ar Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet, die, gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind: {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio, Fluoro, Bromo}, Hal¹ = Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Hal² = Chlor, Brom oder Iod, die Reste X₁₋₅ unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten, oder der Rest X_iR_i; (i = 1-5) für Stickstoff steht, oder jeweils zwei benachbarte über eine formale Doppelbindung verbundene X_iR_i gemeinsam O (Furane), S (Thiophene), NRH oder NR; (Pyrrole) bedeuten können. Die Reste R₁₋₅ stehen für Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor oder Chlor ersetzt sind, z.B. CF₃, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylthio, Arylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl-, Arylalkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylaminoacarbonyl, CO₂, Alkyl- oder Aryloxycarbonyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, Nitro, Cyano, Aryl- oder Alkylsulfon, Aryl- oder Alkylsulfonyl, oder es können jeweils zwei benachbarte Reste R₁₋₅ zusammen einem aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen ankondensierten Ring entsprechen.

Beschreibung

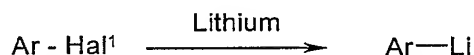
Verfahren zur metallorganischen Herstellung organischer Zwischenprodukte über Halogen-Metall-Austauschreaktionen

5

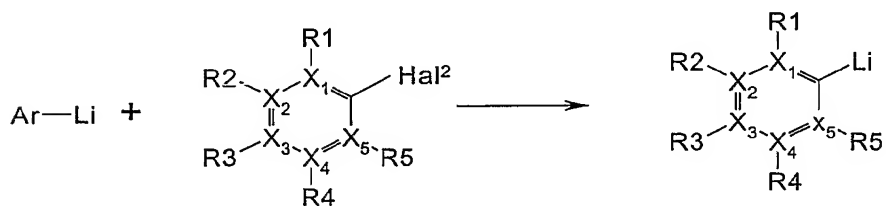
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen durch Erzeugung von Aryllithiumverbindungen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen, wobei zunächst durch Umsetzung von Halogenaromaten mit Lithiummetall eine intermediäre Aryllithiumverbindung generiert wird (Schritt 1 in Gleichung I), die anschließend in einer Halogen-Metall-Austauschreaktion mit hinreichend reaktiven aromatischen Halogenverbindungen unter Bildung der gewünschten Lithiumaromaten umgesetzt wird (Schritt 2 in Gleichung I), wobei diese abschließend mit einem entsprechenden Elektrophil zur Reaktion gebracht werden (Schritt 3 in Gleichung 1).

15

Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Halogen-Metall-Austausch



Schritt 3: Reaktion mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

Der Aufschwung der metallorganischen Chemie, insbesondere derjenigen des Elementes Lithium, in der Herstellung von Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Industrie sowie für zahlreiche weitere Anwendungen, ist in den vergangenen Jahren beinahe exponentiell verlaufen, wenn man die Anzahl der Anwendungen bzw. die Menge entsprechend hergestellter Produkte gegen eine Zeitachse aufträgt. Wesentliche Gründe hierfür sind die immer komplexer werdenden Strukturen der benötigten Feinchemikalien für die Bereiche Pharma und Agro einerseits sowie das fast unbegrenzte Synthesepotential der Lithiumorganyle für den Aufbau komplexer organischer Strukturen andererseits.

Beinahe jede lithiumorganische Verbindung lässt sich über das moderne Arsenal der metallorganischen Chemie leicht erzeugen und mit fast jedem Elektrophil zum jeweils gewünschten Produkt umsetzen. Dabei werden die meisten Lithiumorganyle auf einem der folgenden Wege generiert:

- (1) Zweifellos der wichtigste Weg ist der Halogen-Metall-Austausch, bei dem meist Bromaromaten mit n-Butyllithium oder Phenyllithium bei tiefen Temperaturen umgesetzt werden. Das weniger reaktive Phenyllithium findet insbesondere Anwendung bei elektronenarmen Substraten, z.B. mehrfachhalogenierten Benzolen oder Benzotrifluorid, und/oder wenn eine besonders hohe Selektivität erforderlich ist.
- (2) Durch Umsetzung von Bromaromaten mit Lithiummetall lassen sich ebenfalls sehr viele Li-Organyle herstellen
- (3) Sehr bedeutsam ist des weiteren die Deprotonierung von ausreichend aciden organischen Verbindungen mit Lithiumalkyl- oder Arylverbindungen (z.B. PhLi), Lithiumamiden (z.B. LDA oder LiNSi) oder den SCHLOSSER-Superbasen (RLi/KOtBu)

Daraus folgt schon, dass für den größten Teil dieser Chemie der Einsatz von käuflichen Organolithium-Verbindungen erforderlich ist, wobei hier meistens n-Butyllithium oder das weniger reaktive und daher oft selektivere Phenyllithium eingesetzt werden. Die Synthese von Phenyllithium und verwandten Lithiumaromaten ist technisch aufwendig und erfordert sehr viel Know-how,

wodurch Phenyllithium und ähnliche Moleküle nur – an industriellen Maßstäben gemessen - sehr teuer angeboten werden. Dies ist der wichtigste, aber bei weitem nicht der einzige Nachteil dieses ansonsten sehr vorteilhaft und breit einsetzbaren Reagenzes.

5

Aufgrund der extremen Empfindlichkeit und in konzentrierten Lösungen pyrophorer Natur solcher Lithiumaromaten müssen bei den in der industriellen Großproduktion angestrebten Größenordnungen (Jahresproduktionsmengen zwischen 5 und 500 Tonnen) sehr aufwendige logistische Systeme für Transport, Einspeisung in die Dosiervorlage und Dosierung aufgebaut werden.

10

Des weiteren entstehen bei den Umsetzungen von Phenyllithium entweder das beim Menschen cancerogene Benzol (Deprotonierungen) oder Phenylhalogenide (Halogen-Metallaustausch), die im allgemeinen als umweltgefährlich eingestuft sind und bei der Aufarbeitung teilweise nur durch aufwendige Zusatzoperationen von den Produkten abgetrennt werden können. Die Entstehung von Benzol ließe sich zwar durch den Einsatz von Alternativen wie Tollythium verhindern, die jedoch gar nicht oder nur in kleinen Mengen auf dem Markt erhältlich sind. Die Verfügbarkeit solcher Alternativen hätte den weiteren Vorteil, dass n-Butyllithium, die meistverwendete Alkyllithiumverbindung, in vielen Fällen z.B. durch Tollythium ersetzt werden könnte. Dadurch entfielen die Problematik des bei der Verwendung von Butyllithium entstehenden gasförmigen Butans (Deprotonierungen) bzw. Halogenbutans (Halogen-Metall-Austausch mit einem Äquivalent BuLi), welche aufwendig aufgefangen oder abgefackelt werden müssen, um den strengen Immissionsschutzvorschriften zu genügen.

15

20

25

Ein weiterer Nachteil ist das Anfallen komplexer Lösungsmittelgemische nach der Aufarbeitung. Aufgrund der hohen Reaktivität von Aryllithium-Verbindungen gegenüber Ethern, die fast immer Lösungsmittel für die Folgeumsetzungen sind, können Aryllithium-Verbindungen meist nicht in diesen Lösungsmitteln angeboten werden. Die Hersteller bieten zwar Aryllithium-Verbindungen unterschiedlicher Konzentrationen in verschiedensten Kohlenwasserstoffen oder Kohlenwasserstoff-Ether-Gemischen an, allerdings laufen beispielsweise Halogen-Metall-Austausche

30

in reinen Kohlenwasserstoffen nicht ab, so dass man zwangsläufig in Gemischen aus Ethern und Kohlenwasserstoffen arbeiten muss. Der dabei aus Stabilitätsgründen meist verwendete Diethylether ist hochentzündlich und bildet sehr leicht hochexplosive Peroxide mit Luftsauerstoff, weshalb sich eine großtechnische Anwendung im allgemeinen verbietet. Außerdem erhält man nach Hydrolyse wasserhaltige Gemische aus Ethern und Kohlenwasserstoffen, deren Auftrennung aufwendig und in vielen Fällen gar nicht ökonomisch durchführbar ist. Für eine industrielle Großproduktion ist allerdings die Rückführung der verwendeten Lösungsmittel unabdingbare Voraussetzung.

10

Aus den genannten Gründen wäre es daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, bei dem das einzusetzende aromatische Lithierungsreagenz ausgehend von den billigen Rohstoffen Halogenaromat und Lithiummetall in einem Ether erzeugt und anschließend mit dem umzusetzenden Halogenaromaten umgesetzt wird, da durch diese Vorgehensweise alle oben genannten Nachteile der „klassischen“ Erzeugung von aromatischen Lithiumverbindungen umgangen werden könnten.

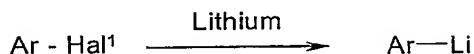
15

20

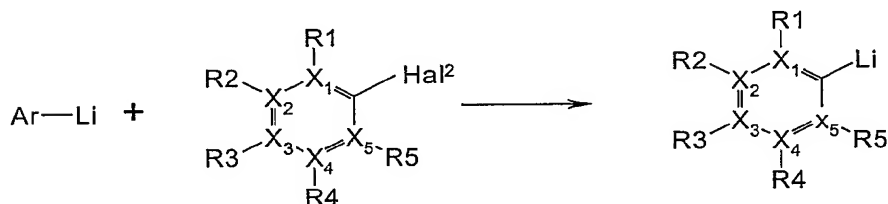
Die vorliegende Erfindung löst alle diese Aufgaben und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aryllithiumverbindungen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formel (V) durch Umsetzung von Halogenaromaten (I) mit Lithiummetall zu einer aromatischen Lithiumverbindung (II) (Schritt 1 in Gleichung 1), die als Lithierungsreagenz mit aromatischen Halogenverbindungen (III) unter Halogen-Metall-Austauschreaktion zu den entsprechenden Lithiumaromaten (IV) reagiert (Schritt 2 in Gleichung 1), wobei diese in einem weiteren Schritt mit einem entsprechenden Elektrophil unter Bildung des gewünschten Produkts (V) zur Reaktion gebracht werden können (Schritt 3 in Gleichung 1),

25

Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Halogen-Metall-Austausch



Schritt 3: Reaktion mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

5 worin Ar Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind: {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio, Fluoro, Bromo},

10 Hal^1 = Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

Hal^2 für Chlor, Brom oder Iod steht,

15 X_{1-5} unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten, oder der Rest X_iR_i ($i = 1-5$) für Stickstoff steht, oder jeweils zwei benachbarte über eine formale Doppelbindung verbundene X_iR_i gemeinsam O (Furane), S (Thiophene), NRH oder NR_i (Pyrrole) bedeuten können.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umgesetzt werden können, sind z.B. Benzole, Pyridine, Pyrimidine, Pyrazine, Pyridazine, Furane, Thiophene, Pyrrole, beliebig N-substituierte Pyrrole oder Naphthaline. In Frage kommen beispielsweise Brombenzol, 2-, 3- und 4-Brombenzotrifluorid, 2-, 3- und 4-Chlorbenzotrifluorid, Furan, 2-Methylfuran, Furfuralacetale, Thiophen, 2-Methylthiophen, N-Trimethylsilylpyrrol, 2,4-Dichlorbrombenzol, Pentafluorbrombenzol, Pentachlorbrombenzol und 4-Brom- bzw. 4-Iodbenzonitril.

- 10 Die Reste R_{1-5} stehen für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor oder Chlor ersetzt sind, z.B. CF_3 , substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, 15 Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylthio, Arylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl-, Arylalkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl, CO_2^- , Alkyl- oder Aryloxycarbonyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, Nitro, Cyano, Aryl- oder Alkylsulfon, Aryl- oder Alkylsulfonyl}, oder es können 20 jeweils zwei benachbarte Reste R_{1-5} zusammen einem aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen ankondensierten Ring entsprechen.

Die so hergestellten Lithiumorganyle können mit beliebigen elektrophilen Verbindungen nach Verfahren des Standes der Technik umgesetzt werden. Durch 25 Umsetzung mit Kohlenstoff-Elektrophilen können beispielsweise C,C-Verknüpfungen vorgenommen werden, durch Umsetzung mit Borverbindungen können Boronsäuren hergestellt werden, und durch Umsetzung mit Halogen- oder Alkoxysilanen wird ein sehr effizienter Weg zu Organosilanen erschlossen.

- 30 Als Halogenaromaten (I) können alle verfügbaren oder herstellbaren Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodaromaten eingesetzt werden, da Lithiummetall in etherischen Lösungsmitteln mit allen Halogenaromaten leicht und in fast allen Fällen mit quantitativen Ausbeuten reagiert. Bevorzugt werden hierbei Chlor- oder

Bromaromaten eingesetzt, da Iodverbindungen oft teuer sind, Fluorverbindungen zur Bildung von LiF führen, das bei späteren wässrigen Aufarbeitungen als HF zu Werkstoffproblemen führen kann. In Spezialfällen können aber auch solche Halogenide vorteilhaft einsetzbar sein. Die Halogenaromaten können isomerenrein
5 oder als technische Isomerengemische eingesetzt werden, was oftmals noch kostengünstiger ist.

Es werden bevorzugt solche Arylhalogenide eingesetzt, die nach dem Halogen-Metall-Austausch zu solchen Aromaten bzw. Arylhalogeniden umgesetzt werden,
10 die sich in der Aufarbeitung leicht entfernen lassen. Besonders bevorzugt werden wahlweise isomerenreine oder als Isomerengemische vorliegende Chlor- oder Bromtoluole, deren Reaktionsprodukte sich leicht destillativ oder azeotrop-destillativ entfernen lassen. Bei leichtflüchtigen Produkten können auch höhersiedende Halogenaromaten eingesetzt werden.

15 Geeignete etherische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Di-n-butylether, Diisopropylether, Diethylenglykoldibutyl- oder -methylether oder Anisol, bevorzugt wird THF eingesetzt.

20 Aufgrund der hohen Reaktivität von Aryllithiumverbindungen, insbesondere auch gegenüber den als Lösungsmittel eingesetzten Ethern, liegen die bevorzugten Reaktionstemperaturen zwischen -120 und $+25^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt sind Temperaturen zwischen -80 und 0°C .

25 Es kann in den meisten Fällen bei recht hohen Konzentrationen an lithiumorganischen Verbindungen gearbeitet werden. Bevorzugt sind Konzentrationen der aromatischen Zwischenprodukte (IV) von 5 bis 30 Gew.-%, insbesondere 12 bis 25 Gew.-%.

30 In den beiden bevorzugten Ausführungsformen wird zunächst das Arylhalogenid zum Lithiummetall im Ether zudosiert, wobei sich zunächst der Lithiumaromat (II) bildet. Anschließend wird zunächst der zu metallierende Halogenaromat (III)

zugesetzt und nach erfolgtem Halogen-Metall-Tausch der elektrophile Reaktionspartner.

Das Lithium kann im vorliegenden Verfahren als Dispersion, Pulver, Späne, Sand, Granalien, Stücke, Barren oder in anderer Form eingesetzt werden, wobei die Größe der Lithiumpartikel nicht qualitätsrelevant ist, sondern lediglich die Reaktionszeiten beeinflusst. Daher sind kleinere Partikelgrößen bevorzugt, beispielsweise Granalien, Pulver oder Dispersionen. Die zugesetzte Lithiummenge beträgt je Mol umzusetzenden Halogens 1,95 bis 2,5 mol, bevorzugt 1,98 bis 2,15 Mol.

In allen Fällen können auf der Stufe der Herstellung von ArLi durch Zusatz organischer Redoxsysteme, beispielsweise Biphenyl, 4,4'-Di-tert.-butylbiphenyl, Naphthalin oder Anthracen, deutliche Steigerungen der Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet werden. Der Zusatz solcher Systeme erwies sich vor allem dann als vorteilhaft, wenn die Lithierungszeiten ohne diese Katalyse > 12 h waren. Die Konzentrationen an zugesetztem organischen Katalysator betragen sinnvollerweise zwischen 0,01 und 1 mol-%, bevorzugt zwischen 0,02 und 0,1 mol-%.

Für den Halogen-Metall-Austausch einsetzbare Aromaten sind zunächst alle aromatischen Brom- und Iodverbindungen. Für Chlorverbindungen gilt, dass solche mit aktivierenden, d.h. stark elektronenziehenden Substituenten wie beispielsweise CF₃-Resten, in teilweise guten Ausbeuten lithiiert werden können.

Die erfindungsgemäß generierten Lithiumaromaten (IV) können nach den dem Fachmann geläufigen Methoden mit elektrophilen Verbindungen umgesetzt werden, wobei insbesondere Kohlenstoff-, Bor- und Silicium-Elektrophile im Hinblick auf die benötigten Zwischenprodukte für die pharmazeutische und agrochemische Industrie von Interesse sind.

Die Kohlenstoff-Elektrophile stammen insbesondere aus einer der folgenden Kategorien (in Klammern jeweils die Produkte):

- Oxiran, substituierte Oxirane ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{ArCR}_2\text{CR}_2\text{OH}$) mit $\text{R} = \text{R}^1$ (gleich oder verschieden)
- Azomethine ($\text{ArCR}^1_2\text{-NR}'\text{H}$)
- Nitroenolate (Oxime)
- 5 Immoniumsalze (Aromatische Amine)
- Halogenaromat, Aryltriflate, andere Arylsulfonate (Biaryle)
- Kohlendioxid (ArCOOH)
- Kohlenmonoxid (Ar-CO-CO-Ar)
- Aldehyde, Ketone ($\text{ArCHR}^1\text{-OH}$, $\text{ArCR}^1_2\text{-OH}$;
- 10 α,β -ungesättigte Aldehyde/Ketone (ArCH(OH)-Vinyl , $\text{CR}^1(\text{OH})\text{-Vinyl}$)
- Ketene (ARC(=O)CH_3 bei Keten, ArC(=O)-R^1 bei substituierten Ketenen)
- Aryl- oder Alkylcyanate (Benzonitrile)
- Alkali- und Erdalkalisalze von Carbonsäuren (ArCHO bei Formiaten, ArCOCH_3 bei Acetaten, ArR^1CO bei R^1COOMet)
- 15 Aliphatische Nitrile (ArCOCH_3 bei Acetonitril, ArR^1CO bei R^1CN)
- Aromatische Nitrile (ArCOAr')
- Amide (ArCHO bei HCONR_2 , ArC(=O)R bei RCONR'_2)
- Ester ($\text{Ar}_2\text{C(OH)R}^1$) oder
- Alkylierungsmittel (Ar-Alkyl).
- 20
- Als Bor-Elektrophile werden Verbindungen der Formel BW_3 eingesetzt, worin W unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene ($\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}_2$ oder $\text{S(C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl)}$ steht, bevorzugt sind dabei Trialkoxyborane, $\text{BF}_3\cdot\text{OR}_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, BCl_3 oder BBr_3 , besonders bevorzugt
- 25 Trialkoxyborane.
- Als Silicium-Elektrophile werden Verbindungen der Formel SiW_4 eingesetzt, worin W unabhängig voneinander für gleiche oder verschiedene ($\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}_2$ oder $\text{S(C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl)}$ steht, bevorzugt sind dabei
- 30 Tetraalkoxysilane, Tetrachlorsilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Halogensilane oder substituierte Alkyl- bzw. Aryl-Alkoxysilane.

Die Aufarbeitungen geschehen im allgemeinen wässrig, wobei entweder Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren zudosiert werden oder die Reaktionsmischung auf Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren dosiert wird. Zur Erzielung bester Ausbeuten wird hier jeweils der pH-Wert des zu isolierenden Produkts eingestellt, also für

5 gewöhnlich ein leicht saurer, im Falle von Heterocyclen auch leicht alkalischer pH-Wert. Die Reaktionsprodukte werden beispielsweise durch Extraktion und Eindampfen der organischen Phasen gewonnen, alternativ können auch aus der Hydrolysemischung die organischen Lösungsmittel abdestilliert und das dann ausfallende Produkt durch Filtration gewonnen werden.

10

Die Reinheiten der Produkte aus den erfindungsgemäßen Verfahren sind im allgemeinen hoch, für Spezialanwendungen (Pharmavorprodukte) kann allerdings noch ein weiterer Aufreinigungsschritt, beispielsweise durch Umkristallisation unter

15 Zusatz geringer Mengen Aktivkohle, erforderlich werden. Die Ausbeuten an den Reaktionsprodukten betragen 60 bis 99 %, typische Ausbeuten sind insbesondere 85 bis 95 %.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet eine sehr ökonomische Methode, um die Transformation von aromatischem Halogen in beliebige Reste auf einem sehr wirtschaftlichen Weg zu bewerkstelligen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 4-Trifluormethylacetophenon aus 4-Brombenzotrifluorid

- 22,2 g 4-Chlortoluol (0,175 mol) werden zu einer Suspension von 2,33 g
5 Lithiumgranalien (0,34 mol) in 175 g THF bei -35°C zugetropft, wobei als
Dosierzeit 1 Stunde gewählt wurde. Zur Beschleunigung der Reaktion werden
50 mg Biphenyl hinzugefügt. Nach einem per GC bestimmten Umsatz des
4-Chlortoluols von $> 97\%$ (insgesamt 5 h) wird das Reaktionsgemisch auf -70°C
gekühlt und bei dieser Temperatur 38,3 g 4-Brombenzotrifluorid (0,170 mol) in
10 15 Minuten zugetropft. Nach zweistündigem Nachrühren bei -50°C wird die
Reaktionsmischung auf 25,5 g Essigsäureanhydrid (0,25 mol) in 50 g THF bei
 -30°C dosiert (30 Minuten). Nach 30-minütigem Nachrühren wird die
Reaktionsmischung auf 120 g Wasser gegeben, der pH mit 37 % HCl auf 6,3
eingestellt und die Niedersiedler bei 45°C im leichten Vakuum abdestilliert. Die
15 organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit jeweils
70 ml Toluol extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen erhält man nach
Vakuumfraktionierung 27,9 g 4-Trifluormethylacetophenon als farblose Flüssigkeit
(0,148 mol, 87,2 %), GC-Reinheit $> 98\%$ a/a.

20 Beispiel 2

Herstellung von 3-Cyanobenzoessäure aus 3-Brombenzonitril

- 13,3 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol werden innerhalb von 30 min bei -35°C zu einer
Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Pulver in 140 ml THF getropft. Bei
25 dieser Temperatur wird gerührt, bis der Umsatz des Chlortoluols lt. GC $> 97\%$ ist.
Dann wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und über 15 min mit 18,2 g (0,100 mol)
3-Brombenzonitril versetzt und noch 15 min nachgerührt. Danach werden 50 g
(2,200 mol) zerstoßenes Trockeneis in die Lösung eingetragen und die Kühlung
entfernt. Man lässt die Lösung unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen,
30 hydrolysiert mit 100 g Wasser, stellt den pH-Wert der wässrigen Phase mit konz.
Salzsäure auf 4,5-5 ein und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 50 ml
Toluol extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen erhält man durch
Vakuumfraktionierung 10,4 g (0,707 mol, 70,7 %) 3-Cyanobenzoessäure,

GC-Reinheit > 98 % a/a.

Beispiel 3

Herstellung von 1-Pentafluorphenylpropanol aus Brompentafluorbenzol

5

Eine Lösung von 0,105 mol 4-Tolylolithium in THF wird entsprechend der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift hergestellt. Bei -70°C werden 24,7 g (0,100 mol) Brompentafluorbenzol über 15 min zugetropft und noch 45 min bei -55°C nachgerührt. Dann gibt man über 20 min 11,6 g (0,200 mol) Propionaldehyd zu und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Man hydrolysiert das Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von 100 ml 2 N Salzsäure und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird wiederum mit 50 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Zusatz von 0,1 g leichtem Magnesiumoxid zur Vermeidung von Eliminierung im Vakuum destilliert. Man erhält 19,2 g (0,085 mol, 84,9 %) 1-Pentafluorphenylpropanol, HPLC-Reinheit > 97 % a/a.

15

Beispiel 4

Herstellung von 4,4'-Difluorbenzophenon aus 4-Fluorbrombenzol

Entsprechend der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift wird eine Lösung von 0,105 mol 4-Tolylolithium in THF hergestellt. Bei -70°C werden 17,5 g (0,100 mol) 4-Fluorbrombenzol über 15 min zugetropft und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden zügig 4,5 g (0,050 mol) Dimethylcarbonat zugetropft und das Reaktionsgemisch über 6 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der üblichen sauer-wässrigen Aufarbeitung wird das Rohprodukt im Vakuum destilliert. Man erhält 7,5 g (0,034 mol, 69 %) 4,4'-Difluorbenzophenon, HPLC-Reinheit > 97 % a/a.

25

Beispiel 5

Herstellung von 3,5-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd aus 3,5-Bis(trifluormethyl)-brombenzol

30

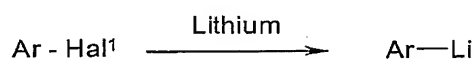
Entsprechend der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift wird eine Lösung von

0,105 mol 4-Tollyllithium in THF hergestellt. Bei -70°C werden 29,3 g (0,100 mol) Bis(trifluormethyl)brombenzol innerhalb von 30 min zugetropft und 2 h bei -70°C nachgerührt. Dann werden 10 g (0,137 mol) Dimethylformamid zudosiert und die Reaktionsmischung über Nacht auftauend gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in
5 der bereits beschriebenen Weise sauer hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt und das Rohprodukt bei Normaldruck destilliert. Man erhält 21,0 g (0,087 mol, 87 %) Bis(trifluormethyl)benzaldehyd, HPLC-Reinheit > 97 %.

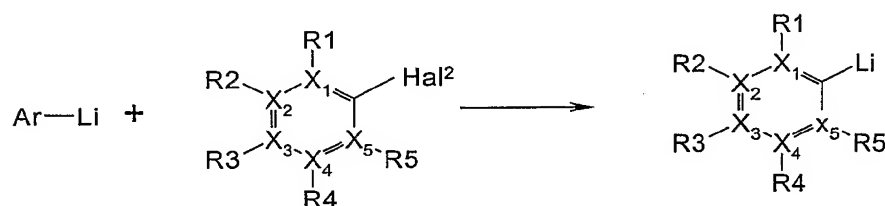
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Aryllithiumverbindungen und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formel (V) durch
- 5 Umsetzung von Halogenaromaten (I) mit Lithiummetall zu einer aromatischen Lithiumverbindung (II), die als Lithierungsreagenz mit aromatischen Halogenverbindungen (III) unter Halogen-Metall-Austauschreaktion zu den entsprechenden Lithiumaromaten (IV) reagiert, wobei diese in einem weiteren Schritt mit einem entsprechenden Elektrophil unter Bildung des gewünschten
- 10 Produkts (V) zur Reaktion gebracht werden können,

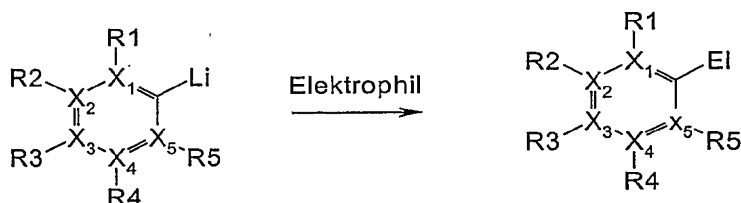
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Halogen-Metall-Austausch



Schritt 3: Reaktion mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

15

worin Ar Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet, die gegebenenfalls mit einem Rest aus der folgenden Gruppe substituiert sind: {Methyl, primäres, sekundäres

oder tertiäres Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio, Fluoro, Bromo},

Hal¹ = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

5

Hal² = Chlor, Brom oder Iod,

die Reste X₁₋₅ unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten, oder der Rest X_iR_i (i = 1-5) für Stickstoff steht, oder jeweils zwei benachbarte über eine formale Doppelbindung verbundene X_iR_i gemeinsam O (Furane), S (Thiophene), NRH oder NR_i (Pyrrole) bedeuten können.

Die Reste R₁₋₅ stehen für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkylreste mit 2 bis 12 C-Atomen, bei denen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor oder Chlor ersetzt sind, z.B. CF₃, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Alkylthio, Arylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl-, Arylalkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino carbonyl, CO₂⁻, Alkyl- oder Aryloxycarbonyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, Nitro, Cyano, Aryl- oder Alkylsulfon, Aryl- oder Alkylsulfonyl}, oder es können jeweils zwei benachbarte Reste R₁₋₅ zusammen einem aromatischen, heteroaromatischen oder aliphatischen ankondensierten Ring entsprechen.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (III), aus der folgenden Gruppe ausgewählt sind: Benzole, Pyridine, Pyrimidine, Pyrazine, Pyridazine, Furane, Thiophene, Pyrrole, N-substituierte Pyrrole oder Naphthaline.

30

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (III), aus der folgenden Gruppe ausgewählt sind:

Brombenzol, 2-, 3- und 4-Brombenzotrifluorid, 2-, 3- und 4-Chlorbenzotrifluorid, Furan, 2-Methylfuran, Furfuralacetale, Thiophen, 2-Methylthiophen, N-Trimethylsilylpyrrol, 2,4-Dichlorbrombenzol, Pentafluorbrombenzol, Pentachlorbrombenzol und 4-Brom- oder 4-Iodbenzonitril.

5

4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Elektrophil eine Verbindung aus folgender Gruppe eingesetzt wird: Oxiran, substituiertes Oxiran, Azomethin, Aryl- oder Alkylcyanat, Nitroenolat, Immoniumsalz, Halogenaromaten, Aryltriflate, andere Arylsulfonate, Kohlendioxid, Kohlenmonoxid, Aldehyde, Ketone, α,β -ungesättigte Aldehyde oder Ketone, Ketene, Alkali- oder Erdalkalisalze von Carbonsäuren, Aliphatische Nitrile, Aromatische Nitrile, Amide, Ester oder Alkylierungsmittel oder Borelektrophile der Formel BW_3 , worin W für gleiche oder verschiedene (C_1-C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder $S(C_1-C_5-Alkyl)$ steht oder Silicium-Elektrophile der Formel SiW_4 , worin W für gleiche oder verschiedene (C_1-C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder $S(C_1-C_5-Alkyl)$ steht.

5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem organischen etherischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von -120 bis $+25^\circ\text{C}$ liegt.

25

7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationen der aliphatischen oder aromatischen Zwischenprodukte der Formel (IV) im Bereich von 5 bis 30 Gew.-% liegt.

8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zugesetzte Lithiummenge je Mol umgesetztes Halogen 1,95 bis 2,5 mol beträgt.

30

9. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch bei der Herstellung von ArLi organische Redoxsysteme zugesetzt werden, vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 1 mol-%.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C49/697 C07C63/64 C07C51/08 C07C45/00 C07C29/40
C07C33/46 C07F1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3666487,653874 XP002263004 abstract & ACTA CHEM. SCAND, vol. 3, 1949, page 655 --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 907180 XP002263005 abstract & GILMAN, SPATZ: J. AMER. CHEM. SOC., vol. 66, 1944, page 621 -----	1-9
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2925155 XP002263006 abstract & L. S. LIEBESKIND, J. ZHANG: J. ORG. CHEM., vol. 56, no. 22, 1991, pages 6379-6385, -----	1-9
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8695618,8714834 XP002263007 abstract & A. N. DOBRODEI, A. V. EL'TSOV: RUSS. J. GEN. CHEM., vol. 70, no. 1, 2000, pages 158-159, -----	1-9
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2925302 XP002263008 abstract & A. P. BATALOV: RUSS. J. PHYS. CHEM. (ENGL. TRANSL.), vol. 63, no. 2, 1989, pages 192-195, -----	1-9

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationaler Patentzeichen

PCT/EP 03/09251

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C49/697 C07C63/64 C07C51/08 C07C45/00 C07C29/40 C07C33/46 C07F1/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3666487,653874 XP002263004 Zusammenfassung & ACTA CHEM. SCAND, Bd. 3, 1949, Seite 655 --- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Weiters Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. November 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 12/12/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 907180 XP002263005 Zusammenfassung & GILMAN, SPATZ: J. AMER. CHEM. SOC., Bd. 66, 1944, Seite 621</p> <p>----</p>	1-9
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2925155 XP002263006 Zusammenfassung & L. S. LIEBESKIND, J. ZHANG: J. ORG. CHEM., Bd. 56, Nr. 22, 1991, Seiten 6379-6385,</p> <p>----</p>	1-9
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8695618,8714834 XP002263007 Zusammenfassung & A. N. DOBRODEI, A. V. EL'TSOV: RUSS. J. GEN. CHEM., Bd. 70, Nr. 1, 2000, Seiten 158-159,</p> <p>----</p>	1-9
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2925302 XP002263008 Zusammenfassung & A. P. BATALOV: RUSS. J. PHYS. CHEM. (ENGL. TRANSL.), Bd. 63, Nr. 2, 1989, Seiten 192-195,</p> <p>-----</p>	1-9